Münster 1935 No 763 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber das Zusammenwirken von Coffein mit Strophantin, Digilanid und Scillaren auf den Phosphatstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vorgelegt von
Elisabeth Schmeink
aus Homberg / Ndrh.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Meinen lieben Eltern!

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber das Zusammenwirken von Coffein mit Strophantin, Digilanid und Scillaren auf den Phosphatstoffwechsel.

In Arbeiten aus dem hiesigen Institut hat es sich gezeigt, daß die digitalisähnlichen Glykoside den Zuckerabbau im Gewebe stark verändern. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß niedrige Konzentrationen der Glykoside die Milchsäurebildung aus Glukose anregen und hohe Konzentrationen sie hemmen. Die Versuche geben uns einen Hinweis dafür, daß auch der Phosphatstoffwechsel durch die Glykoside stark in Mitleidenschaft gezogen wird, da bekanntlich der Kohlenhydratabbau im Gewebe nur durch Mitbeteiligung des Phosphats zustande kommt. Als Zwischenstufen entstehen beim Zuckerabbau Zuckerphosphorsäuren, die aus reduzierenden Zuckern und Phosphorsäure durch die Tätigkeit besonderer Fermente, den Gewebsphosphatesen, gebildet werden. Die Zuckerphosphorsäuren werden dann weiterhin durch esterspaltende Fermente, die Gewebsphosphatasen, zerlegt und schließlich in einfachere Verbindungen, die nicht mehr zu den Kohlenhydraten gehören, zerlegt. Durch Untersuchung des Verhaltens der Phosphatasen und Phosphatesen Giften gegenüber gelingt es, Einblicke in den Wirkungsmechanismus von Arzneistoffen zu gewinnen.

Untersuchungen über den Einfluß der Herzmittel am Phosphatstoffwechsel liegen bislang nicht vor. Die Untersuchung der Coffeinwirkung durch Meister[1]) ergab, daß die Esterbildung im Gewebe besonders durch niedrige Konzentrationen von Coffein gefördert wird, desgleichen die Spaltung von Phosphorsäureestern.

Einen Ueberblick über die vorliegenden Arbeiten, die den Einfluß des Coffeins und des Strophantins behandeln, gibt eine

[1]) Meister: Inaugural-Dissertation, Münster, in Vorbereitung.

Arbeit von Schäfer[2]), in der das Zusammenwirken der beiden Stoffe auf den Kohlenhydratabbau im Gewebe untersucht wurde. Im allgemeinen fördern niedrige Konzentrationen der Gifte die Stoffwechselvorgänge, während schwache Verdünnungen sie verlangsamen. Die digitalisähnlichen Glykoside, zu denen das Scillaren gehört, wirken ähnlich auf den anaeroben Kohlenhydratabbau ein, wie noch unveröffentlichte Versuche von Haarmann mit Stratmann gezeigt haben. Die Oxydationsvorgänge im Gewebe werden durch Scillaren in fast allen Konzentrationen erheblich gesteigert, wie aus Versuchen von Sievers[3]) hervorgeht. Bei den eigentlichen Digitalisglykosiden überwiegen die Hemmungen der Sauerstoffaufnahme. Nur bei bestimmten Konzentrationen verlaufen die Oxydationen beschleunigt. Die Versuchsordnung entsprach der im hiesigen Institut üblichen.

Versuchsserie I.

Zur Aufklärung des Mechanismus einer Giftwirkung auf den Kohlenhydratabbau im Gewebe ist das Verhalten des Phosphatstoffwechsels von größter Bedeutung, weil der Phosphatstoffwechsel und Kohlenhydratstoffwechsel aufs engste miteinander verbunden sind. Kohlenhydrate werden erst dann zu den tieferen Abbaustufen abgebaut, nachdem sie in die Phosphorsäureester überführt sind. Zur Veresterung kommt in jedem Falle eine reduzierende Hexose, die nicht mit der gewöhnlichen Glukose identisch ist. Die Wirkung eines Giftes kann bereits an diesen vorbereitenden Vorgängen einsetzen. Beim Glykogenabbau handelt es sich hier um Hydrolasen, die das Glykogenmolekül unter Wasseraufnahme in reduzierende Zucker umwandeln. Die bei dieser Umwandlung wirkenden Fermente bezeichnet man als diastatischen Fermentkomplex, weil er aus einer Reihe von Teilfermenten besteht oder auch als Gewebsglykogenase bzw. Gewebsamylase. Auch die Glukose muß wie das Glykogen durch ein besonderes Ferment zunächst in eine speziell der Veresterung zugänglichen Form überführt werden. Andernfalls tritt kein Abbau ein. Die Veresterung der Hexosen mit Phosphorsäure (Phosphorylierung) wird durch ein besonderes Ferment bewerkstelligt, das man wegen seiner synthetisierenden Wirkung als Phosphatese bezeichnet. Dieser Veresterungsvorgang kann Angriffspunkt von Giften sein, indem sie die Veresterung beschleunigen

[2]) Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934 in Vorbereitung.
[3]) Sievers: ebenda 1933.

oder verlangsamen können oder ihn unbeeinflußt lassen. Um die Veresterungsgeschwindigkeit eines Gewebes sichtbar zu machen, ist es notwendig, die Wiederaufspaltung der gebildeten Ester durch die Gewebsphosphatasen, die gleichfalls Angriffspunkt von Giften sein können, hintanzuhalten. Normalerweise häufen sich im überlebenden Gewebe die Zuckerphosphorsäureester nicht an, weil die Esterspaltung schneller verläuft als die Esterbildung. Erst wenn es gelingt, die Esterspaltung zu unterdrücken, kann eine Esterbildung in Erscheinung treten. In unseren Versuchen wurde die Bildung der Zuckerphosphorsäuren durch Zusatz von Natriumfluorid und Kaliumoxalat, welche die Esterspaltung verhindern, in n/10 Lösung sichtbar gemacht. Die Veresterung gibt sich durch Abnahme des anorganischen Phosphats kund. In unseren Versuchen wurde, um die Veresterung stärker in Erscheinung treten zu lassen, anorganisches Phosphat in Form von sekundärem Natriumphosphat zugesetzt.

Die Einwirkung des Coffeins, der Glykoside und ihrer Kombinationen auf den Veresterungsvorgang ist aus Tabelle 1—3 ersichtlich. Die a-Tabellen enthalten die gefundenen P-Werte, die b-Tabellen die P-Abnahme in mg % P. Die Versuche wurden mit Muskulatur von Kaninchen und Hund angestellt.

Bevor die Kombinationswirkung des Coffeins und der Glykoside behandelt werden soll, muß zunächst die Wirkung dieser Stoffe allein besprochen werden. Das Coffein hat in den Versuchen 1 und 2, die mit Fluoridzusatz angestellt waren, die Veresterung von anorganischem Phosphat angeregt und in Versuch 3 verschlechtert. Die stärkste Veresterung tritt in Versuch 1 bei der Konzentration 1.10^{-6} Coffein auf mit einer Steigerung von 22 %, in Versuch 2 bei 1.10^{-4} mit einer Steigerung von 19 %. Die Maximalhemmungen in Versuch 1 machen 11 % und in Versuch 3 24 % aus. Die Versuche stimmen mit den Befunden von M e i s t e r überein, der gleichfalls in stärkeren Verdünnungen die Phosphorylierung durch Coffein gefördert fand.

Die Glykoside haben nur hin und wieder bei bestimmten Konzentrationen die Menge der gebildeten Ester vermehrt, meist aber sie oft ganz erheblich verringert. Die tiefsten Veresterungswerte liegen bei höheren Konzentrationen. Das Digilanid verhält sich in allen drei Versuchen etwas anders als die übrigen Glykoside. Es hat die Veresterung in der stärksten Verdünnung wesentlich stärker verschlechtert als bei der nächst höheren Konzentration.

Tabelle 1 a

Skelettmuskel, Kaninchen

Fluoridzusatz

mg % P

Direkter Versuch 152 Direkt (Phosphat) 452 Nullversuch 222	Kontroll-versuch	Konzentration :					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	320		307	320	334	334	334
Scillaren	320		320	320	327	327	327
Digilanid	320		320	320	320	307	341
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	320	320	307	291	301	320	334
Strophantin 10^{-9} + Coffein	320	334 (320)	348 (314)	421 (305)	320 (310)	334 (320)	364 (327)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	334	307 (327)	364 (321)	382 (313)	320 (318)	348 (327)	348 (334)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	320	297 (320)	334 (314)	382 (306)	320 (310)	348 (320)	327 (327)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	327	348 (324)	341 (317)	320 (309)	320 (314)	314 (324)	334 (331)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	320	334 (320)	348 (314)	341 (305)	364 (310)	348 (320)	382 (327)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	341	320 (331)	341 (324)	334 (316)	334 (321)	364 (331)	348 (338)

Da die Veresterung der Zucker mit Phosphorsäure Vorbedingung für deren Abbau ist, könnte erwartet werden, daß einem gesteigerten Phosphatschwund ein gesteigerter Zuckerabbau, d. h. vermehrte Milchsäurebildung entspricht und umgekehrt.

Setzt man Coffein und die herzwirksamen Glykoside gleichzeitig dem Gewebe zu, so ergibt sich, wie die Versuche sehr eindrucksvoll zeigen, eine Gesamtwirkung, die sich durchaus nicht aus der Summe der Einzelwirkungen zusammensetzt. Die zu fordernde Summationswirkung ist in den Tabellen durch die eingeklammerten Zahlen angegeben.

Tabelle 1 b

Phosphatschwund: mg % P

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	132	145	132	118	118	118
Scillaren	132	132	132	125	125	125
Digilanid	132	104	132	132	145	111
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	132	132	145	161	151	132	118
Strophantin 10^{-9} + Coffein	132	118 (132)	104 (139)	31 (147)	132 (142)	118 (132)	88 (125)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	118	145 (125)	88 (132)	70 (140)	132 (135)	104 (125)	104 (118)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	132	155 (132)	118 (139)	70 (147)	132 (142)	104 (132)	125 (125)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	125	104 (128)	111 (135)	132 (143)	132 (138)	138 (128)	118 (121)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	132	118 (132)	104 (139)	111 (147)	88 (142)	104 (132)	70 (125)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	111	132 (121)	111 (128)	118 (136)	118 (131)	88 (121)	104 (114)

Besonders auffällig ist, daß das Phosphorylierungsvermögen des Gewebes durch die gleichzeitige Anwendung von Coffein und der Glykoside in allen Fällen mit wenigen Ausnahmen stark vermindert wird. Das gilt uneingeschränkt für die Kombination Coffein + Digilanid in allen drei Versuchen. In Versuch 1 sind 132 mg % Phosphor zur Bildung von Zuckerphosphorsäuren herangezogen worden. In Gegenwart von Coffein + Digilanid sind die Werte bis auf 70 mg % heruntergegangen, d. h. der Veresterungsvorgang ist um 47 % verlangsamt worden. Besonders stark sind die Verschlechterungen in Versuch 3, indem der Kontrollversuch 119 mg % P verestert hat, nach Zusatz von Digilanid 2.10^{-9} + Coffein 1.10^{-7} dagegen nur 46 mg %, d. h. der Phosphatschwund beträgt nur 39 % des Kontrollversuches. Niedrige Digilanidkonzentrationen in Verbindung mit niedrigen Coffeinkonzentrationen haben in Versuch 3 annähernd dieselbe Wirkung ausgeübt wie hohe Digilanid- + hohe Coffeinkonzen-

Tabelle 2 a

Skelettmuskel, Hund
Fluoridzusatz
mg % P

Direkter Versuch 152 Direkt (Phosphat) 452 Nullversuch 222	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
	288		258	296	296	271	296
	288		291	296	291	291	280
	288		296	286	296	276	296
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	288	266	266	291	286	258	280
Strophantin 10^{-9} + Coffein	296	276 (281)	286 (281)	296 (294)	276 (291)	308 (277)	320 (288)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	296	266 (281)	296 (281)	296 (294)	291 (291)	308 (277)	326 (288)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	290	291 (278)	286 (278)	296 (291)	271 (288)	276 (274)	308 (285)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	280	260 (273)	286 (274)	276 (286)	276 (283(	280 (269)	314 (280)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	286	286 (276)	286 (276)	302 (289)	291 (286)	296 (272)	308 (283)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	296	286 (281)	296 (281)	286 (294)	302 (291)	296 (277)	308 (288)

trationen. Die Hemmung der Phosphatveresterung ist wesentlich stärker, als man nach der Wirkung der beiden Stoffe für sich erwarten sollte. Selbst wenn jeder Stoff für sich die Veresterung beschleunigt bzw. der eine Stoff sie unbeeinflußt läßt und der zweite sie anregt, so besteht doch die kombinierte Wirkung in einer Hemmung der Veresterung. So hat in Versuch 1 die Konzentration 2.10^{-9} Digilanid keinerlei Einfluß auf die Menge des verschwundenen Phosphats ausgeübt. Es sind hier wie im Kontrollversuch ohne Zusatz von Giften 132 mg P verschwunden. Bei einer Coffeinkonzentration von 1.10^{-10} sind 151 mg P verestert, also 19 mg % P mehr als im Kontrollversuch. Beim Zusammenwirken der beiden Gifte sollte man einen Phosphat-

Tabelle 2b

Phosphatschwund: mg % P

	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	152		182	144	144	169	144
Scillaren	152		148	144	149	149	160
Digilanid	152		144	154	144	164	144
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	152	174	174	144	154	182	160
Strophantin 10^{-9} + Coffein	144	164 (159)	154 (159)	144 (147)	164 (149)	132 (163)	120 (152)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	144	174 (159)	144 (159)	144 (147)	149 (149)	132 (163)	114 (152)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	144	149 (159)	154 (159)	144 (147)	169 (149)	164 (163)	132 (152)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	160	180 (167)	154 (167)	164 (155)	164 (157)	160 (171)	126 (160)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	154	154 (154)	154 (164)	138 (152)	149 (154)	144 (168)	132 (157)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	144	154 (159)	144 (159)	154 (147)	138 (149)	144 (163)	132 (152)

schwund von 142 mg % P erwarten, also eine Steigerung gegenüber dem Kontrollversuch von 8 %. Statt dessen sind nur 88 mg % P verschwunden, das sind 44 mg % P weniger als im Kontrollversuch. Die Phosphatveresterung ist also um 33 % gegenüber dem Kontrollversuch vermindert worden. Das gleiche Verhalten sehen wir auch bei den übrigen Coffein- Digilanidkombinationen. Es ist hier nur ein Beispiel herausgegriffen worden, um den Sachverhalt zu erläutern.

Beim Scillaren liegen die Verhältnisse besonders in Versuch 2 anders. Das gilt besonders beim Zusammenwirken von hohen Scillarenkonzentrationen mit mittleren Coffeinkonzentrationen. Die Gesamtwirkung besteht hier in einer Verbesserung des Phosphatschwundes, selbst wenn man keine Veränderung der Phosphorylierung oder sogar eine Abschwächung erwarten sollte. Besonders eindrucksvoll ist Versuch 3. Die Konzentra-

Tabelle 3 a

Muskel, Kaninchen
Oxalatzusatz
mg % P

Direkter Versuch 112 Direkt (Phosphat) 312 Nullversuch 132	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	193		200	200	216	206	266
Scillaren	193		190	242	235	222	266
Digilanid	193		222	195	190	216	186
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	193	205	222	200	210	222	222
Strophantin 10^{-9} + Coffein	200	216 (203)	222 (211)	205 (200)	228 (205)	228 (211)	242 (211)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	266	210 (236)	228 (244)	242 (233)	235 (238)	222 (244)	266 (244)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	242	222 (224)	250 (232)	250 (221)	235 (226)	235 (232)	222 (232)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	266	200 (236)	210 (244)	181 (233)	190 (238)	216 (244)	222 (244)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	195	250 (200)	266 (208)	250 (197)	235 (202)	222 (208)	210 (208)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	186	222 (196)	235 (204)	256 (193)	256 (198)	256 (204)	256 (204)

tion 2.10^{-6} Scillaren hat wie auch die gleiche Strophantinkonzentration die Menge des veresterten P von 119 auf 46 mg % P heruntergedrückt. Das Coffein hat gleichfalls den Phosphatschwund verschlechtert. Bei kombinierter Anwendung hingegen ist die Phosphatveresterung annähernd auf den normalen Umfang gebracht worden, ja sie ist sogar bei den Kombinationen von 2.10^{-6} Scillaren mit 1.10^{-6} und 1.10^{-5} Coffein gegenüber der Norm um 10 bzw. 2 % verbessert worden. Für die in gleicher Weise angestellten Strophantinversuche trifft das durchaus nicht zu. Wohl hat das Coffein, das in diesem Versuch an sich gehemmt hat, die Strophantinhemmung weitgehend abgeschwächt aber in keinem Fall aufgehoben. Bei den gleichen Coffeinkon-

Tabelle 3b

Phosphatschwund: mg % P

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	119	112	112	96	107	46
Scillaren	119	122	70	77	90	46
Digilanid	119	90	117	122	96	126
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	119	107	90	112	102	90	90
Strophantin 10^{-9} + Coffein	112	96 (110)	90 (101)	107 (112)	84 (107)	84 (101)	70 (101)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	46	102 (77)	84 (68)	70 (79)	77 (74)	90 (68)	46 (68)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	70	90 (89)	62 (80)	62 (91)	77 (86)	77 (80)	90 (80)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	46	112 (77)	102 (68)	131 (79)	122 (74)	96 (68)	90 (68)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	117	62 (113)	46 (104)	62 (115)	77 (110)	90 (104)	102 (104)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	126	90 (117)	77 (108)	56 (119)	56 (114)	56 (108)	56 (108)

zentrationen wie in den Scillarenversuchen ergibt sich eine Gesamtwirkung, die der Summe der Teilwirkungen entspricht. Auch in Versuch 2 zeigt sich der Einfluß von hohen Scillarenkonzentrationen in Verbindung mit Coffein. Die stärkste Wirkung sehen wir hier durch die niedrigste Coffeinkonzentration von 1.10^{-8}. Der Phosphatschwund ist um 19 % gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert. Durch das Scillaren allein hätte man nur eine Steigerung um 5 %, bei kombinierter Anwendung um 10 % erwarten sollen.

Auch bei gewissen Strophantinkonzentrationen tritt in Verbindung mit dem Coffein eine Förderung der Veresterung auf. Man vergleiche hierzu die Kombinationen, bei denen die Werte für die Abnahme des anorganischen Phosphats höher liegen als im Kontrollversuch. Es sind besonders in Versuch 1 und 2 die Strophantinkonzentrationen 2.10^{-6} + Coffein 1.10^{-8}.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß, abgesehen von bestimmten Fällen, die gleichzeitige Einwirkung von Coffein und der herzwirksamen Glykoside die Veresterung des anorganischen Phosphats mit Zucker verschlechtert. Auf den Abbau des Glykogens angewandt, würde das besagen, daß die Milchsäurebildung aus Glykogen stark gehemmt werden muß, was auch nach den Erfahrungen von Dopmeier[4]), Schäfer[4]) und Bumiller[4]) übereinstimmt. Auch die hin und wieder auftretende Steigerung der Milchsäure findet bei unseren Versuchen eine zwangsläufige Erklärung, da auch in unseren Versuchen bei gewissen Konzentrationen die Esterbildung beschleunigt verläuft.

Versuchsserie II.

Die vorstehenden Versuche hatten die Einwirkung des Coffeins und der Glykoside auf die Phosphorsäureesterbildung im Gewebe zum Gegenstand. Es soll nunmehr der Einfluß auf die Esterspaltung behandelt werden. Um Einblicke in das physiologische Geschehen zu bekommen, müßte man die Zerlegung des beim Zuckerabbau im Gewebe entstehenden Hexosephosphorsäureesters untersuchen. Der einzige beim Zuckerabbau intermediär auftretende Ester, der bis jetzt bekannt geworden ist, ist der sogenannte Embden-Ester, der von Hahn, Fischbach und Haarmann[5]) in analysenreiner Form aus Muskelkochsaft hergestellt wurde. Dieser Ester ist nur sehr schwer herstellbar und seine Gewinnung mit großen Unkosten verbunden, sodaß seine Verwendung für unsere Zwecke deshalb nicht infrage kommen konnte. An seiner Stelle bedienten wir uns des Hexosediphosphorsäureesters, der intermediär bei der Zuckervergärung durch Hefe entsteht und mit der Harden-Young-Säure identisch ist. Das Hexosediphosphat wird durch den Skelettmuskel des Kaninchens mit derselben Leichtigkeit zu Milchsäure abgebaut wie das Glykogen, durch Hundemuskulatur sogar wesentlich schneller als Glykogen, wie aus Versuchen von Haarmann[5]) hervorgeht. Da die Hexosediphosphorsäure nicht die normale Durchgangsform des Glykogens zur Milchsäure ist, können die mit dieser Säure gewonnenen Versuchsergebnisse nur mit einem gewissen Vorbehalt zur Erklärung des Wirkungsmechanismus von Giften auf den Zuckerabbau verwertet werden. Auf alle Fälle aber ist die Untersuchung der

[4]) Dissertation, Münster 1934, in Vorbereitung.
[5]) Hahn, Fischbach u. Haarmann: Zeitschr. f. Biol. 91, 315, 1931.

Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat geeignet, um die Frage nach der antagonistischen bzw. synergischen Wirkung von Giften zu klären. Auf ihr Phosphatabspaltungsvermögen aus Hexosediphosphat wurde Skelettmuskulatur, Niere und Leber untersucht. Die Hexosediphosphatase von verschiedenen Organen besitzt, wie eine Reihe von Untersuchungen aus dem hiesigen Institut gezeigt haben, eine unterschiedliche Empfindlichkeit den selben Giften gegenüber, was darauf hinweist, daß der Spaltungsmechanismus nicht gleich ist.

Mit Skelettmuskelgewebe wurden drei Versuche (Tabelle 4—6) angestellt. Da die Muskulatur von verschiedenen Tieren auf Gifte individuell verschieden reagiert, müssen die Versuche

Tabelle 4 a

Skelettmuskel, Hund
Hexosediphosphatzusatz
mg % P

Direkter Versuch 157 Nullversuch 213	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	457	478	533	500	470	485
Scillaren	457	478	500	500	500	470
Digilanid	457	478	485	470	485	485
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	457	485	485	541	493	500	493
Strophantin 10^{-9} + Coffein	533	457 (509)	470 (509)	485 (537)	457 (513)	457 (517)	500 (513)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	485	457 (485)	470 (485)	470 (513)	470 (489)	485 (493)	493 (489)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	500	493 (493)	432 (493)	473 (521)	470 (497)	457 (500)	485 (497)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	470	457 (478)	470 (478)	470 (506)	457 (482)	470 (485)	432 (482)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	485	444 (485)	485 (485)	470 (513)	432 (489)	470 (493)	485 (489)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	485	457 (485)	470 (485)	470 (513)	485 (489)	485 (493)	485 (489)

Tabelle 4 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	244	265	320	287	257	272
Scillaren	244	265	327	287	287	257
Digilanid	244	265	272	257	272	272

	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	244	272	272	328	280	287	280
Strophantin 10^{-9} + Coffein	320	244 (296)	257 (296)	272 (324)	244 (300)	244 (304)	287 (300)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	272	244 (272)	257 (272)	257 (300)	257 (276)	272 (280)	280 (276)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	287	280 (280)	219 (280)	265 (308)	257 (284)	244 (287)	279 (384)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	257	244 (265)	257 (265)	257 (293)	244 (269)	257 (272)	219 (269)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	272	231 (272)	272 (272)	257 (300)	219 (276)	257 (280)	272 (276)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	272	244 (272)	257 (272)	257 (300)	272 (276)	272 (280)	272 (276)

einzeln besprochen werden. In Versuch 4 haben das Coffein wie auch die Glykoside bei allen Konzentrationen die Zerlegung der Hexosediphosphorsäure beschleunigt. Die maximalen Steigerungen betragen beim Strophantin 31 %, beim Scillaren 18 %, beim Digilanid 11 % und beim Coffein 34 %. Bei gleichzeitiger Anwendung der Gifte ist in fast allen Fällen die Phosphatabspaltung gegenüber dem Kontrollversuch beschleunigt. Die Phosphatmenge ist jedoch erheblich niedriger als man aus der Einzelwirkung der Stoffe erwarten könnte. Das Coffein hat in jedem Falle die Phosphatwerte erniedrigt, die bei Zusatz der Glykoside allein auftreten. Das Coffein wirkt also den Glykosiden antagonistisch. Die Anregung der Phosphatabspaltung wird weitgehend ausgeglichen, wenn auch ein fördernder Einfluß bestehen bleibt.

Tabelle 5 a

Skelettmuskel, Kaninchen
Hexosediphosphatzusatz
mg % P

Direkter Versuch 107 Nullversuch 127	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	266		271	228	266	235	258
Scillaren	266		250	262	266	250	258
Digilanid	266		232	246	235	262	239
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	266	250	235	250	262	250	258
Strophantin 10^{-9} + Coffein	228	228 (239)	228 (232)	225 (239)	242 (245)	235 (239)	228 (243)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	258	250 (254)	242 (247)	258 (254)	254 (260)	258 (254)	276 (258)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	262	228 (256)	250 (249)	228 (256)	258 (262)	250 (256)	242 (260)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	258	239 (254)	235 (247)	291 (254)	242 (260)	246 (254)	246 (258)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	246	216 (248)	242 (241)	242 (248)	246 (254)	271 (248)	242 (252)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	239	259 (245)	271 (237)	262 (245)	254 (251)	266 (245)	262 (249)

In Versuch 5 treten dieselben Gesetzmäßigkeiten auf wie in Versuch 4. Die gefundenen Phosphatabspaltungen liegen unter den Werten, die man theoretisch bei additiver Wirkung des Coffeins und der Herzglykoside erwarten sollte. Das Coffein hat auch hier die Phosphatabspaltung, die durch die Glykoside allein ausgelöst wird, um einen erheblichen Betrag herunter gehen lassen. Eine Ausnahme macht die Kombination von hohen Digilanidgaben von 1.10^{-6} mit Coffein. Das Coffein hat hier die Hemmung der Phosphatabspaltung durch Digilanid ausgeglichen, obgleich es in diesem Versuch die Phosphatabspaltung selbst nicht angeregt hat. Es besteht also hier ein vollkommener Antagonismus der Coffein- und Digilanidwirkung, während in den übrigen Fällen ein Synergismus zu verzeichnen ist. Im Gegensatz zu

Tabelle 5 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	139	144	101	139	108	131
Scillaren	139	123	135	139	123	131
Digilanid	139	105	119	108	135	112
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	139	123	108	123	135	123	131
Strophantin 10^{-9} + Coffein	101	101 (112)	101 (105)	98 (112)	115 (118)	108 (112)	101 (116)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	131	123 (127)	115 (120)	131 (127)	127 (133)	131 (127)	149 (131)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	135	101 (129)	123 (122)	101 (129)	131 (135)	123 (129)	115 (133)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	131	112 (127)	108 (120)	164 (127)	115 (133)	119 (127)	119 (131)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	119	89 (121)	115 (114)	115 (121)	119 (127)	144 (121)	115 (125)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	112	131 (118)	144 (111)	135 (118)	127 (124)	139 (118)	135 (122)

Versuch 4 liegen die Phosphatwerte abgesehen von einigen Ausnahmen unter denen des Kontrollversuches.

In Versuch 6 haben das Scillaren, Digilanid und Coffein die Hydrolyse der Hexosediphosphorsäure mit Ausnahme der starken Verdünnungen angeregt, nicht aber das Strophantin. Bei der Kombination der Gifte erfolgt eine Phosphatabspaltung, die größer ist, als der theoretischen Menge entspricht. Die Skelettmuskulatur von Hund II besitzt also eine andere Giftempfindlichkeit als die vom Hund I der Tabelle 4. Die sehr starke Hemmung der Phosphatabspaltung durch hohe und niedrige Gaben von Strophantin ist durch das Coffein, selbst wenn es für sich ohne Einwirkung oder sogar hemmend ist, wieder vollkommen, ausgeglichen worden. Darüber hinaus sind die Phosphatwerte sogar in einer Reihe von Fällen über die des Kontrollversuches

Tabelle 6 a

Skelettmuskel, Hund
Hexosediphosphat
mg % P

Direkter Versuch 85 Nullversuch 129	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	242	242	210	235	222	205
Scillaren	242	210	235	258	250	258
Digilanid	242	235	250	250	250	250
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	242	235	222	242	242	250	250
Strophantin 10^{-9} + Coffein	210	258 (223)	242 (216)	242 (226)	235 (226)	250 (230)	228 (230)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	205	242 (220)	242 (214)	235 (224)	250 (224)	242 (228)	250 (228)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	235	250 (235)	286 (229)	266 (239)	242 (239)	242 (243)	242 (243)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	258	242 (247)	250 (240)	259 (250)	258 (250)	258 (254)	250 (254)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	250	242 (243)	250 (236)	250 (246)	242 (246)	242 (250)	258 (250)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	250	250 (243)	250 (236)	250 (246)	242 (246)	228 (250)	242 (250)

gestiegen. In besonders hohem Maße gilt das für die Kombination von kleinen Scillaren- und Coffeingaben. Es besteht also in diesen Fällen ein vollkommener Antagonismus in der Strophantin-, Scillaren- und Coffeinwirkung.

Tabelle 6 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	113	113	81	106	93	76
Scillaren	113	81	106	129	121	129
Digilanid	113	106	121	121	121	121
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	113	106	93	113	113	121	121
Strophantin 10^{-9} + Coffein	81	129 (94)	113 (87)	113 (97)	106 (97)	121 (101)	99 (101)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	76	113 (91)	113 (85)	106 (95)	121 (95)	113 (99)	121 (99)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	106	121 (106)	157 (100)	137 (110)	113 (110)	113 (114)	113 (114)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	129	113 (118)	121 (111)	129 (121)	129 (121)	129 (125)	121 (125)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	121	113 (114)	121 (107)	121 (117)	113 (117)	113 (121)	129 (121)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	121	121 (114)	121 (107)	121 (117)	113 (117)	99 (121)	113 (121)

Tabelle 7 a

Niere, Hund

Hexosediphosphatzusatz

mg % P

Direkter Versuch 54 Nullversuch 58	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	474	582	463	533	593	516	
Scillaren	474	551	533	500	500	334	
Digilanid	474	516	410	508	395	533	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	474	432	485	445	364	445	533
Strophantin 10^{-9} + Coffein	463	432 (448)	500 (474)	451 (454)	500 (414)	445 (454)	485 (498)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	516	533 (474)	457 (501)	516 (481)	426 (440)	420 (481)	500 (525)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	533	485 (482)	500 (519)	395 (489)	457 (449)	445 (489)	516 (533)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	334	432 (383)	593 (410)	615 (390)	457 (349)	470 (390)	420 (434)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	410	410 (421)	485 (448)	451 (428)	390 (387)	390 (428)	451 (472)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	533	390 (482)	362 (519)	400 (489)	410 (449)	372 (489)	439 (533)

In den Nierenversuchen (Tabelle 7—9) führen besonders die Scillaren- und Coffeinkombinationen zu einer starken Förderung der Phosphatabspaltung gegenüber den Kontrollversuchen ohne Zusatz der Gifte. Das Gleiche gilt auch, wenn auch nicht so ausgesprochen, für die Strophantinkombinationen. Das Digilanid verhält sich anders. Hier sind die Phosphatwerte erniedrigt. Besonders deutlich ist das unterschiedliche Verhalten von Digilanid und Scillaren im Versuch 7. Die Scillarenkonzentration von 1.10^{-6} hat die Phosphatabspaltung stark gehemmt, desgleichen, wenn auch nur wenig, die gleiche Coffeinkonzentration. Kombiniert man beide, dann ergibt sich eine Phosphatmenge, die die Phosphatausbeute des Kontrollversuches um 34 % übersteigt, während man bei reiner additiver Wirkung eine Hemmung um

Tabelle 7 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	416	524	405	475	535	458
Scillaren	416	493	475	442	442	276
Digilanid	416	458	352	450	337	475
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	416	374	427	387	306	387	475
Strophantin 10^{-9} + Coffein	405	374 (390)	442 (416)	393 (396)	442 (456)	387 (396)	427 (440)
Strophantin 10^{-8} + Coffein	458	475 (417)	399 (443)	458 (423)	368 (483)	362 (423)	442 (467)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	475	427 (425)	442 (451)	337 (431)	399 (491)	387 (431)	458 (475)
Scillaren 10^{-8} + Coffein	276	374 (325)	535 (352)	557 (332)	399 (291)	412 (332)	362 (376)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	352	352 (363)	427 (390)	393 (370)	332 (329)	332 (370)	393 (414)
Digilanid 10^{-8} + Coffein	475	332 (425)	304 (451)	342 (431)	352 (491)	314 (431)	381 (475)

20 % gegenüber dem Kontrollversuch erwarten könnte. Niedrige Scillarenkonzentrationen dagegen ergeben mit der gleichen Koffeinkonzentration eine erhebliche Verschlechterung der Phosphatausbeute. Auch in den beiden übrigen Nierenversuchen ist der Unterschied im Verhalten von Scillaren und Digilanid sehr auffällig. Das Strophantin steht in seiner Wirkung in der Mitte zwischen Scillaren und Digilanid.

Tabelle 8 a

Niere, Kalb

Hexosediphosphatzusatz

mg % P

Direkter Versuch 53 Nullversuch 68	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	281		254	258	235	242	276
Scillaren	281		228	200	231	178	197
Digilanid	281		—	225	266	258	242

	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	281	296	235	228	266	250	246
Strophantin 10^{-9} + Coffein	258	271 (277)	266 (287)	286 (243)	308 (262)	276 (254)	266 (252)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	276	296 (286)	296 (256)	296 (252)	266 (271)	276 (263)	262 (261)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	200	250 (248)	203 (218)	258 (214)	254 (233)	314 (225)	264 (223)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	197	250 (247)	205 (216)	276 (213)	291 (232)	314 (224)	250 (222)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	225	302 (261)	281 (230)	276 (227)	210 (246)	186 (238)	242 (236)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	242	281 (269)	271 (239)	207 (235)	266 (254)	281 (246)	286 (242)

Tabelle 8 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	213	186	190	167	174	208
Scillaren	213	160	132	163	210	129
Digilanid	213	—	157	198	290	174

	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	213	228	167	160	198	182	178
Strophantin 10^{-9} + Coffein	190	203 (209)	198 (179)	218 (175)	240 (194)	208 (186)	198 (184)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	208	228 (218)	228 (188)	228 (184)	198 (203)	208 (195)	194 (193)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	132	182 (180)	135 (150)	190 (146)	186 (165)	246 (157)	196 (155)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	129	182 (178)	137 (148)	208 (144)	223 (164)	246 (155)	182 (153)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	157	234 (192)	213 (162)	208 (158)	142 (177)	118 (169)	174 (167)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	174	213 (201)	203 (171)	139 (167)	198 (186)	213 (178)	218 (176)

Tabelle 9 a

Niere, Rind

Hexosediphosphatzusatz

mg % P

Direkter Versuch 46 Nullversuch 89	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	191	190	205	202	190	174	
Scillaren	191	186	163	178	180	184	
Digilanid	191	197	216	219	205	222	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	191	182	182	168	176	182	210
Strophantin 10^{-9} + Coffein	205	207 (194)	216 (194)	200 (187)	197 (191)	231 (194)	186 (207)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	174	225 (178)	174 (178)	197 (171)	197 (175)	228 (178)	182 (192)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	163	222 (173)	222 (173)	228 (166)	213 (170)	210 (173)	202 (187)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	184	205 (183)	213 (183)	231 (176)	216 (180)	205 (183)	188 (197)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	216	222 (199)	200 (199)	205 (192)	176 (196)	192 (199)	190 (213)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	222	235 (202)	210 (202)	174 (195)	197 (199)	207 (202)	167 (216)

Tabelle 9 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	102	101	116	113	101	85
Scillaren	102	97	74	89	91	95
Digilanid	102	108	127	130	116	133
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	102	93	93	79	87	93	121
Strophantin 10^{-9} + Coffein	116	118 (105)	127 (105)	111 (98)	108 (102)	142 (105)	97 (119)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	85	136 (89)	85 (89)	108 (82)	108 (86)	139 (89)	93 (103)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	74	133 (83)	133 (83)	139 (76)	124 (80)	121 (83)	113 (97)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	95	116 (94)	124 (94)	142 (87)	127 (91)	116 (94)	99 (108)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	127	133 (110)	111 (110)	116 (103)	87 (107)	103 (110)	101 (124)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	133	146 (113)	121 (113)	185 (106)	108 (110)	118 (113)	78 (127)

Tabelle 10 a

Leber, Hund

Hexosediphosphatzusatz

mg % P

Direkter Versuch 39 Nullversuch 65	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	260	291	250	186	235	242	
Scillaren	260	210	258	238	242	258	
Digilanid	260	160	200	271	231	281	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	260	266	258	302	296	235	213
Strophantin 10^{-9} + Coffein	250	210 (258)	276 (254)	276 (276)	308 (273)	320 (243)	276 (232)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	242	231 (254)	214 (250)	286 (272)	250 (269)	305 (239)	200 (228)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	258	296 (262)	235 (258)	320 (280)	258 (277)	320 (247)	235 (236)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	258	235 (262)	296 (258)	286 (280)	266 (277)	296 (247)	235 (236)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	200	271 (233)	246 (229)	320 (251)	242 (248)	242 (218)	190 (207)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	281	258 (274)	276 (270)	228 (292)	235 (289)	314 (258)	258 (247)

Die Leberversuche (Tabelle 10—12) lassen die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie bei Nieren- und Muskelversuchen erkennen. Man vergleiche hierzu besonders die Versuche der Tabelle 12. Die Scillarenkombinationen haben hier die Spaltung der Hexosediphosphorsäure gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert, die Digilanidkombinationen dagegen vermindert. Das gleiche Wirkungsbild beobachten wir auch in Versuch 10, mit der Einschränkung, daß bei bestimmten Digilanidgaben die Phosphatabspaltung größer ist, als man aus der Einzelwirkung annehmen

Tabelle 10 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	195	226	185	121	170	177
Scillaren	195	145	193	173	177	193
Digilanid	195	95	135	106	166	216

	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	195	201	193	237	231	170	148
Strophantin 10^{-9} + Coffein	185	145 (193)	211 (189)	211 (211)	243 (208)	255 (178)	211 (167)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	177	166 (189)	249 (185)	221 (207)	185 (204)	140 (174)	135 (163)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	193	231 (197)	170 (193)	255 (215)	193 (212)	255 (182)	170 (171)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	193	170 (197)	231 (193)	221 (215)	210 (212)	231 (182)	170 (171)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	135	206 (168)	181 (164)	255 (186)	177 (183)	177 (153)	125 (142)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	216	193 (209)	211 (205)	163 (227)	170 (224)	249 (193)	193 (182)

sollte. Besonders sei hier angeführt, daß die Kombination von niedrigen Scillarendosen mit Coffein in allen Fällen die Phosphatwerte unter die des Kontrollversuches heruntergehen lassen, selbst dann, wenn sowohl das Coffein wie Scillaren beide für sich wirkungslos sind. Alle weiteren Möglichkeiten, die sich aus der gleichen Anwendung von zwei Giften ergeben, sind aus den Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 11 a

Leber, Kalb

Hexosediphosphatzusatz

mg % P

Direkter Versuch 74 Nullversuch 76	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	320	291	340	271	340	328	
Scillaren	320	348	308	296	320	286	
Digilanid	320	308	328	281	348	286	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	320	320	320	326	258	314	286
Strophantin 10^{-9} + Coffein	340	332 (330)	314 (330)	320 (333)	296 (349)	286 (327)	254 (363)
Strophantin 10^{-8} + Coffein	328	320 (324)	302 (324)	314 (327)	263 (343)	320 (321)	258 (357)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	308	267 (314)	308 (314)	296 (317)	286 (333)	286 (311)	216 (347)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	286	280 (303)	308 (303)	286 (306)	332 (272)	250 (300)	250 (286)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	328	328 (324)	320 (324)	308 (327)	332 (343)	332 (321)	235 (357)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	286	308 (303)	291 (303)	320 (306)	320 (272)	308 (300)	250 (286)

Tabelle 11 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	244	215	264	195	264	252
Scillaren	244	272	232	220	244	210
Digilanid	244	232	252	205	272	210
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	244	244	244	250	182	238	210
Strophantin 10^{-9} + Coffein	264	256 (254)	238 (254)	244 (257)	220 (223)	210 (251)	178 (237)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	252	244 (248)	226 (248)	238 (251)	187 (217)	244 (245)	182 (231)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	232	191 (238)	232 (238)	220 (241)	210 (207)	210 (235)	140 (221)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	210	174 (227)	232 (227)	210 (230)	256 (196)	174 (224)	174 (210)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	252	252 (248)	244 (248)	232 (251)	256 (217)	256 (245)	159 (231)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	210	232 (227)	215 (227)	244 (230)	244 (196)	232 (224)	174 (210)

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der Herzmittel Strophantin, Scillaren und Digilanid, ferner des Coffeins und die Kombinationswirkung des Coffeins mit den Glykosiden auf die Phosphorsäureesterbildung und -spaltung im Gewebe untersucht. Die Kombinationswirkung der Gifte ergibt eine Gesamtwirkung, die nur in den seltensten Fällen der Summe der Teilwirkungen entspricht. Die Esterbildung im Gewebe, die eine Vorbedingung für den Zuckerabbau im Gewebe ist, wird durch die Gifte für sich allein nur wenig beeinflußt. Je nach der Konzentration ist die Esterbildung gefördert oder verschlechtert. Bei gleichzeitiger Anwendung der Gifte dagegen ist mit Ausnahme von wenigen Kombinationen

Taballe 12 a

Leber, Kaninchen

Hexosediphosphatzusatz

mg % P

Direkter Versuch 40 Nullversuch 58	Kontroll-versuch	Konzentration					
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}	
Strophantin	221	190	178	167	205	197	
Scillaren	221	174	242	213	228	178	
Digilanid	221	228	182	262	205	216	
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	221	205	242	216	207	219	178
Strophantin 10^{-9} + Coffein	178	190 (192)	179 (210)	178 (197)	176 (193)	210 (199)	176 (178)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	197	228 (201)	205 (220)	222 (207)	250 (202)	206 (208)	192 (188)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	242	216 (224)	200 (243)	242 (230)	238 (225)	242 (231)	210 (211)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	178	228 (192)	216 (210)	228 (197)	242 (193)	219 (199)	242 (178)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	182	170 (194)	186 (212)	167 (199)	216 (195)	178 (201)	165 (180)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	216	157 (211)	167 (230)	186 (217)	213 (212)	195 (218)	190 (198)

die Esterbildung ganz erheblich herabgesetzt. Am geringsten durch hohe Scillarengaben in Verbindung mit Coffein, wobei in der Mehrzahl der Fälle eine Verstärkung des Phosphatschwundes erfolgt. Die Versuche liefern uns eine Deutung für das Verhalten der Milchsäurebildung aus Glykogen gegenüber der Einwirkung der Gifte. Die durch gleichzeitigen Zusatz von Coffein und der Glykoside hervorgerufene potenzierte Hemmung der Milchsäurebildung ist nach unseren Versuchen auf eine verringerte Phosphatveresterung zurückzuführen. Auch die in bestimmten Fällen vermehrt gefundenen Milchsäurewerte lassen sich leicht durch eine gesteigerte Esterbildung erklären, wie es in unseren Versuchen auftritt. Gleichzeitig sind unsere Versuche geeignet, die individuellen Unterschiede in der Reaktionsweise von verschiedenen Versuchstieren zu klären.

Tabelle 12 b

mg % P-Abspaltung

	Kontroll-versuch	Konzentration				
		2.10^{-10}	2.10^{-9}	2.10^{-8}	2.10^{-7}	2.10^{-6}
Strophantin	163	132	120	109	147	139
Scillaren	163	116	184	155	170	120
Digilanid	163	170	124	204	147	158
	Kontroll-versuch	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	163	147	184	158	149	161	120
Strophantin 10^{-9} + Coffein	120	132 (134)	120 (152)	120 (139)	118 (135)	152 (141)	118 (120)
Strophantin 10^{-6} + Coffein	139	170 (144)	147 (162)	164 (149)	192 (145)	142 (151)	134 (130)
Scillaren 10^{-9} + Coffein	184	158 (166)	142 (184)	184 (171)	180 (167)	184 (173)	152 (152)
Scillaren 10^{-6} + Coffein	120	170 (134)	158 (152)	170 (139)	184 (135)	161 (141)	184 (120)
Digilanid 10^{-9} + Coffein	124	112 (136)	128 (154)	109 (141)	158 (137)	120 (143)	107 (122)
Digilanid 10^{-6} + Coffein	158	99 (153)	109 (171)	128 (158)	155 (154)	137 (160)	132 (139)

Auch die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat bei der Einwirkung der Gifte läßt die Frage nach der antagonistischen und synergischen Wirkung von Arzneistoffen in einem neuen Licht erscheinen. Besonders niedrig liegen die Phosphatwerte bei der Kombination von Coffein und Digilanid, wesentlich niedriger, als bei reiner Additionswirkung zu erwarten wäre. Das Scillaren verhält sich besonders in höheren Konzentrationen umgekehrt. Es regt die durch Coffeinzusatz allein ausgelöste Phosphatabspaltung meist sehr stark an, selbst wenn es für sich allein unwirksam ist oder die Phosphatwerte senkt. Das Strophantin steht nach seiner Stoffwechselwirkung in der Mitte zwischen Scillaren und Digilanid.

Lebenslauf.

Am 18. Oktober 1910 wurde ich zu Homberg/Ndrh. geboren. Dort besuchte ich zwei Jahre die kath. Volksschule, ein Jahr die Vorschule und dann das Lyzeum. Auf der Oberrealschule zu Homberg erhielt ich 1930 das Reifezeugnis.

Im Sommer 1930 begann ich in Münster mit dem Studium der Zahnheilkunde und machte dort nach drei Semestern meine Vorprüfung. Von den klinischen Semestern studierte ich 1 Semester in Würzburg, alle übrigen in Münster, wo ich auch Herbst 1933 mein zahnärztliches Staatsexamen bestand.